

Влияние эссенциале и янтарной кислоты на биоэнергетику печени при интоксикации парацетамолом в эксперименте*

Коршунов Д.А.

Influence of Essentiale and Succinic acid on liver bioenergetics in experimental Paracetamol intoxication

Korshunov D.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Коршунов Д.А.

Изучено влияние гепатопротектора фосфолипидной природы эссенциале и комбинации эссенциале с янтарной кислотой на метаболизм печени при экспериментальном поражении, вызванном у крыс парацетамолом. В результате терапии уменьшалась гепатотоксичность парацетамола — в крови снижались активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, содержание билирубина, в гомогенатах печени уменьшалась продукция диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и малонового диальдегида. Эссенциале улучшал сопряженность окислительного фосфорилирования, но не влиял на кинетические параметры дыхательной активности митохондрий печени. Совместное введение эссенциале и янтарной кислоты нормализовало дыхательную функцию митохондрий печени.

Ключевые слова: парацетамол, эссенциале, янтарная кислота, печень, митохондрии.

The influence of hepatoprotector phospholipid nature Essentiale and Essentiale combination with succinic acid on the metabolism of liver injury caused by Paracetamol in rats has been investigated. As a result of therapy was decreased Paracetamol hepatotoxicity — in the blood reduced the aminotransferases, alkaline phosphatase activity, bilirubin content, in liver homogenates decreased production of diene conjugates, Schiff bases and malondialdehyde. Essentiale improved the oxidative phosphorylation conjugacy without influence on liver mitochondria respiratory activity kinetic parameters. Combined application of Essentiale and succinic acid normalized the liver mitochondria respiratory function.

Key words: Paracetamol, Essentiale, succinic acid, liver, mitochondria.

УДК 616.36-099:615.212]-092.9-085:615.244:615.31:[547.476.4+547.9]

Введение

Многие лекарственные средства в терапевтических дозах воздействуют на систему энергопродукции в печени — ингибируют дегидрогеназы, аминотрансферазы, в митохондриях блокируют либо шунтируют транспорт электронов дыхательной цепи, разобщают окислительное фосфорилирование [3]. При поражении печени свободными радикалами парацетамола продукты липопероксидации и свободные ионы кальция снижают трансмембранный потенциал митохондрий, вызывают формирование гигантских пор в их мембране, увеличивают образование ядерного фактора каппа В (κB), стимулирующего продукцию провоспалительных цитокинов — интерлейкина- 1β , фактора некроза опухолей α , хе-

моаттрактанта-1 макрофагов, а также простагландина E_2 и тромбксана B_2 [10, 13, 14]. Через поры из митохондрий выходят апоптозиндуцирующий фактор

и эндонуклеаза γ , вызывающие деструкцию ДНК в ядрах и митохондриях гепатоцитов [13]. Это сопровождается развитием гепатита и даже фульминантной печеночной недостаточности [9, 12].

Гепатопротектор эссенциале оказывает антиоксидантное действие и поставляет фосфатидилхолин в мембраны гепатоцитов для замены поврежденных молекул фосфолипида, ускоряет регенерацию паренхимы печени и восстанавливает ее функциональную активность [1]. Янтар-

ная кислота (ЯК) по скорости транспорта водорода и электронов в дыхательную цепь митохондрий печени превосходит другие субстраты в 10–100 раз. Механизм значительного усиления энергообеспечения под влиянием ЯК при интенсивной деятельности состоит в переключении процессов окисления от полного цикла Кребса на преимущественное окисление наиболее мощного субстрата — сукцината. Такое

переключение позволяет быстро и значительно повышать мощность синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [7]. Учитывая различный механизм действия эссенциале и ЯК, при их совместном применении можно ожидать потенцирование гепатопротективного эффекта.

Цель исследования — изучить биоэнергетику печени при ее экспериментальном повреждении парацетамолом и коррекции метаболических нарушений с помощью эссенциале и его комбинации с ЯК.

Материал и методы

Эксперименты проводили в зимне-весенний период на 50 беспородных крысах-самцах массой 200–220 г, полученных из клиники лабораторных животных НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Исследования выполняли в соответствии с рекомендациями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств» (2005) [5]. Все вещества животным вводили с помощью зонда в желудок. Крысы были распределены на четыре группы: 1-я (интактная) группа получала 1%-ю крахмальную слизь; 2-й группе вводили парацетамол в дозе 2,5 г/кг массы тела (ДЛ₅₀) в виде суспензии на крахмальной слизи в течение 2 дней [5]; 3-й группе после интоксикации парацетамолом вводили эссенциале в виде ампульного раствора (Sanofi, Франция) в дозе 80 мг/кг массы тела на протяжении 12 дней [6]; 4-я группа получала после интоксикации парацетамолом эссенциале в той же дозе совместно с ЯК

(Sigma-Aldrich, США) в водном растворе в дозе 50 мг/кг массы тела [2] на протяжении 12 дней. Крыс декапитировали под легким эфирным наркозом через 12 ч после последнего введения препаратов.

В крови измеряли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание белка, общего и прямого билирубина с помощью биохимических наборов фирмы

Результаты исследований молодых ученых и

«Оливекс диалогистикум» (г. Санкт-Петербург). В гомогенатах печени определяли интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) по скорости образования малонового диальдегида (МДА), содержанию диеновых конъюгатов и оснований Шиффа [11]. Функциональное состояние системы энергопродукции оценивали полярографическим методом по скорости потребления кислорода митохондриями печени в различных метаболических состояниях по Б. Чансу. В качестве субстратов окисления использовали сукцинат ($1 \cdot 10^{-3}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л), изоцитрат ($1,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л)

и НАД-зависимые субстраты глутамат и малат (по $3 \cdot 10^{-3}$ моль/л). Для анализа механизмов функционирования дыхательной цепи митохондрий применяли ингибитор сукцинатдегидрогеназы (СДГ) малонат ($2 \cdot 10^{-3}$ моль/л). Во всех измерениях абсолютные значения скоростей потребления кислорода митохондриями выражали в нанограммах атомарного кислорода в минуту на 1 мг белка митохондрий ($\text{нгат[O]}/(\text{мин} \cdot \text{мг белка})$). Регистрировали скорости дыхания митохондрий до (V_{4n}), после (V_{4o}) и во время (V_3) цикла фосфорилирования добавленного аденозиндифосфата (АДФ). Для оценки энергетического статуса

митохондрий вычисляли коэффициенты стимуляции дыхания ($\text{СД} = V_3/V_{4n}$), дыхательного контроля ($\text{ДК} = V_3/V_{4o}$) и сопряженности окислительного фосфорилирования (АДФ/О) [4].

Результаты обрабатывали методом парных сравнений по критерию Манна–Уитни при вероятности ошибочного вывода $p < 0,05$ [8] с помощью программного пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Свободные радикалы парацетамола, оказывая выраженное прооксидантное действие, инициировали процессы ПОЛ в печени. При интоксикации содержание в гомогенатах печени крыс диеновых конъюгатов и оснований Шиффа увеличивалось в 3,2–3,3 раза, образование аскорбат-зависимого МДА ускорялось в 2,2 раза (табл. 1). Продукты липопероксидации и освобождаемые под влиянием парацетамола ионы кальция нарушают барьерную и матриксную функции мембран гепатоцитов. Их цитолитическое действие сопро-

вождалось выходом в кровь из паренхимы печени АЛТ и АСТ (рост активности в 4,1–5,0 раз). Коэффициент де Ритиса (отношение АСТ и АЛТ) повышался до 1,19 вследствие выхода в кровь не только цитоплазматической, но и митохондриальной формы АСТ (в норме — 0,98). Развивался также синдром холестаза с ростом в крови содержания общего билирубина в 5,1 раза, свободного билирубина — в 6,8 раза, активности ЩФ — в 1,4 раза. Коэффициент глюкуронирования билирубина уменьшался до 66,5% (в норме — 90%). Содержание в крови белка становилось на 20% ниже, чем у интактных животных (табл. 1).

Таблица 1

Влияние эссенциале и эссенциале в комбинации с янтарной кислотой на биохимические показатели крови и перекисное окисление липидов в печени при экспериментальной интоксикации парацетамолом ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатель	Интактные животные	Парацетамол	Парацетамол в сочетании	
			с эссенциале	с эссенциале и ЯК
	Кровь			
АЛТ, мккат/л	0,062 ± 0,007	0,259 ± 0,037 ¹	0,064 ± 0,007 ²	0,066 ± 0,010 ²
АСТ, мккат/л	0,061 ± 0,008	0,308 ± 0,043 ¹	0,195 ± 0,014 ^{1, 2}	0,125 ± 0,011 ^{1, 2}
АСТ/АЛТ	0,98	1,19	3,04	1,89
ЩФ, Е/л	269,8 ± 17,5	378,1 ± 15,1 ¹	312,9 ± 20,3 ^{1,2}	301,9 ± 15,8 ^{1, 2}
Общий белок, г/л	69,7 ± 1,1	058,6 ± 3,7 ¹	67,8 ± 1,2 ²	66,3 ± 1,2 ^{1, 2}
Билирубин, мкмоль/л				
Общий	12,0 ± 1,1	060,6 ± 1,0 ¹	18,1 ± 2,2 ^{1, 2}	20,9 ± 1,0 ^{1, 2}
Непрямой	3,0 ± 0,9	020,3 ± 2,1 ¹	1,7 ± 2,1 ²	2,6 ± 0,8 ²
	Гомогенат печени			
МДА, нмоль/(мг белка · мин)	4,0 ± 0,6	8,6 ± 0,5 ¹	4,5 ± 0,19 ^{1, 2}	4,9 ± 0,7 ^{1, 2}
Диеновые конъюгаты, нмоль/мг белка	0,93 ± 0,08	3,07 ± 0,23 ¹	1,43 ± 0,79 ^{1, 2}	1,08 ± 0,07 ^{1, 2}
Основания Шиффа, нмоль/мг белка	1,21 ± 0,16	3,80 ± 0,08 ¹	2,10 ± 0,43 ^{1, 2}	1,35 ± 0,18 ²

¹ Достоверные отличия от показателей нормы.

² Достоверные отличия от показателей при интоксикации парацетамолом ($p \leq 0,05$).

Гепатопротектор эссенциале тормозил активацию ПОЛ при экспериментальном поражении печени парацетамолом: образование МДА замедлялось в 1,9 раза, количество диеновых конъюгатов снижалось в 2,1 раза, оснований Шиффа — в 1,8 раза (см. табл. 1). При совместном введении эссенциале с ЯК продукция МДА уменьшалась в 1,8 раза, количество диеновых конъюгатов и оснований Шиффа становилось в 2,8 раза меньше, чем у нелеченых животных. Интенсивность ПОЛ у животных, леченных эссенциале, превышала норму в среднем на 45%, при терапии эссенциале в комбинации с ЯК — на 15% (см. табл. 1).

Терапия эссенциале и эссенциале совместно с ЯК нормализовала в крови активность АЛТ, содержание билирубина и белка. Активность АСТ снижалась в 1,6–2,5 раза, ЩФ — в 1,2–1,3 раза по сравнению с показателями у животных с интоксикацией парацетамолом, оставаясь в 2,1–3,2 раза выше нормы (см. табл. 1). Коэффициент глюкуронирования билирубина повышался до 88–90%.

При патологии печени крыс, вызванной парацетамолом, увеличивались скорости дыхания митохондрий, хотя коэффициенты СД и ДК снижались. При окислении эндогенных субстратов скорости дыхания митохондрий $V_{4п}$, V_3 и V_{40} становились на 59, 26 и 73% соответственно больше,

чем в норме (табл. 2). Коэффициент СД снижался на 20%, коэффициент ДК — на 25%, коэффициент АДФ/О — на 33%.

При окислении НАД-зависимых субстратов малата и глутамата митохондриями поврежденной парацетамолом печени скорость дыхания $V_{4п}$ возрастала на 35%, $V_{4о}$ — на 30%, V_3 — на 15% по сравнению со скоростями у интактных крыс. Коэффициент СД уменьшался на 14%, коэффициент ДК — на 11%. Коэффициент АДФ/О регистрировался на 18% ниже нормы. Добавление ингибитора СДГ малоната к митохондриям, окисляющим смесь НАД-зависимых субстратов, сопровождалось увеличением скоростей дыхания в состояниях $V_{4п}$ и $V_{4о}$ на 60%, V_3 — на 16%. Коэффициенты СД и ДК снижались на 28%, коэффициент АДФ/О — на 24% (табл. 2).

В эксперименте с окислением экзогенного сукцината в концентрации, близкой к физиологической ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л), скорость дыхания в состоянии V_3 значимо не отличалась от нормы, скорости дыхания в состояниях $V_{4п}$, $V_{4о}$ возрастали на 19%. Коэффициенты СД и ДК снижались на 12%. Окислительное фосфорилирование разобщалось. При добавлении сукцината в концентрации выше физиологической ($5 \cdot 10^{-3}$ моль/л) скорости дыхания в состояниях $V_{4п}$, $V_{4о}$, V_3 превышали показатели нормы на 35, 29 и 9% соответственно (табл. 2).

Коэффициент СД снижался на 20%, коэффициент ДК — на 15%, коэффициент АДФ/О не изменялся.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном ингибирующем влиянии парацетамола на дыхательную цепь митохондрий с преобладанием ФАД-зависимого дыхания и разобщением окислительного фосфорилирования. СДГ проявляла максимальную чувствительность к ингибирующему действию парацетамола. Как известно, оксалоацетат, образующийся при окислении сукцината, блокирует активный центр СДГ и по механизму отрицательной обратной связи угнетает окисление сукцината с торможением своей продукции. Этот эффект реализуется различно при неодинаковой энергизации митохондрий. Образование комплекса оксалоацетата с СДГ и его сродство к ферменту значительно больше при низкой энергизации митохондрий и меньше — при высокой. Таким образом, повышение уровня оксалоацетата при добавлении АДФ не сопровождается торможением дыхания высокоэнергизированных митохондрий, но приводит к прогрессирующему ингибированию дыхания на фоне низкой энергизации. Применение сукцината в высокой концентрации и изоцитрата в тесте с активацией СДГ выявило сильное торможение оксалоацетатом (табл. 2).

Таблица 2
Влияние эссенциале и эссенциале в комбинации с янтарной кислотой на функциональное состояние митохондрий печени при экспериментальной интоксикации парацетамолом ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатель	Интактные живот- ные	Парацетамол	Парацетамол в сочетании	
			с эссенциале	с эссенциале и ЯК
	Окисление эндогенных субстратов			
V _{4п}	24,2 ± 0,9	38,5 ± 1,3 ¹	39,4 ± 1,4 ¹	41,9 ± 2,3 ¹
V ₃	43,4 ± 1,3	55,0 ± 1,6 ¹	62,0 ± 2,3 ^{1, 2}	68,1 ± 2,0 ^{1, 2}
V _{4ю}	20,1 ± 1,7	34,8 ± 1,5 ¹	38,5 ± 1,1 ^{1, 2}	40,9 ± 0,9 ^{1, 2}
СД	1,8 ± 0,1	1,4 ± 0,1 ¹	1,6 ± 0,1 ^{1, 2}	1,6 ± 0,1 ^{1, 2}
ДК	2,2 ± 0,1	1,6 ± 0,1 ¹	1,6 ± 0,1 ¹	1,7 ± 0,1 ¹
АДФ/О	3,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1 ¹	2,6 ± 0,1 ^{1, 2}	2,2 ± 0,1 ¹
	Окисление НАД-зависимых субстратов (малат и глутамат)			
V _{4п}	32,0 ± 1,7	43,4 ± 1,6 ¹	44,0 ± 1,8 ¹	45,0 ± 1,6 ¹
V ₃	68,4 ± 1,2	79,1 ± 0,6 ¹	83,5 ± 2,4 ²	84,1 ± 2,3 ^{1, 2}
V _{4ю}	30,5 ± 0,5	39,7 ± 1,1 ¹	44,1 ± 0,7 ^{1, 2}	47,0 ± 1,5 ^{1, 2}
СД	2,1 ± 0,1	1,8 ± 0,1 ¹	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,1
ДК	2,2 ± 0,1	2,0 ± 0,1 ¹	1,9 ± 0,1 ¹	1,8 ± 0,1 ¹
АДФ/О	2,7 ± 0,1	2,2 ± 0,1 ¹	2,5 ± 0,1 ²	2,8 ± 0,1 ²
	Окисление НАД-зависимых субстратов с малонатом			
V _{4п}	26,5 ± 0,8	43,1 ± 0,8 ¹	42,5 ± 0,9 ¹	42,1 ± 2,6 ¹

Результаты исследований молодых ученых и студентов

V_3	$58,8 \pm 1,6$	$68,4 \pm 2,1^1$	$72,1 \pm 3,0^1$	$76,9 \pm 2,3^{1,2}$
V_{ao}	$25,4 \pm 1,5$	$40,7 \pm 1,7^1$	$40,1 \pm 2,7^1$	$44,8 \pm 1,3^{1,2}$
СД	$2,2 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1^1$	$1,7 \pm 0,1^1$	$1,8 \pm 0,1^1$
ДК	$2,3 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1^1$	$1,8 \pm 0,1^1$	$1,7 \pm 0,1^1$
АДФ/О	$2,9 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1^1$	$2,7 \pm 0,1^2$	$2,6 \pm 0,1^{1,2}$
Окисление сукцината ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л)				
V_{an}	$52,1 \pm 1,2$	$62,1 \pm 2,0^1$	$59,6 \pm 0,9^1$	$56,2 \pm 2,0^{1,2}$
V_3	$97,4 \pm 2,1$	$101,7 \pm 1,9^1$	$104,2 \pm 2,7^1$	$119,7 \pm 4,3^{1,2}$
V_{ao}	$45,9 \pm 2,0$	$54,4 \pm 2,1^1$	$58,9 \pm 1,8^1$	$59,1 \pm 2,4^1$
СД	$1,9 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1^1$	$1,7 \pm 0,1^1$	$2,1 \pm 0,1^2$
ДК	$2,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1^1$	$2,0 \pm 0,1$
АДФ/О	$2,2 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1^1$	$2,0 \pm 0,1^2$	$1,9 \pm 0,1^1$
Окисление сукцината ($5 \cdot 10^{-3}$ моль/л)				
V_{an}	$46,8 \pm 1,4$	$63,6 \pm 1,6^1$	$65,9 \pm 2,2^1$	$62,9 \pm 1,3^1$
V_3	$101,8 \pm 1,6$	$111,0 \pm 2,0^1$	$114,2 \pm 3,3^1$	$112,3 \pm 2,3^1$
V_{ao}	$43,2 \pm 1,5$	$55,6 \pm 1,6^1$	$59,2 \pm 1,7^{1,2}$	$60,4 \pm 1,7^{1,2}$
СД	$2,2 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1^1$	$1,7 \pm 0,1^1$	$1,8 \pm 0,1^1$
ДК	$2,4 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1^1$	$1,9 \pm 0,1^1$	$1,9 \pm 0,1^1$
АДФ/О	$1,9 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1^1$	$1,9 \pm 0,1^2$	$1,9 \pm 0,1^2$
Окисление сукцината ($5 \cdot 10^{-3}$ моль/л) и изоцитрата				
V_{an}	$63,7 \pm 2,2$	$70,9 \pm 2,1^1$	$66,5 \pm 2,5^{1,2}$	$70,7 \pm 2,1^1$
V_3	$97,9 \pm 1,9$	$107,9 \pm 2,1^1$	$116,5 \pm 2,5^{1,2}$	$117,1 \pm 1,8^{1,2}$
V_{ao}	$63,7 \pm 1,2$	$61,7 \pm 1,4$	$68,8 \pm 2,1^{1,2}$	$67,0 \pm 1,3^{1,2}$
СД	$1,5 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1^{1,2}$	$1,7 \pm 0,1^{1,2}$
ДК	$1,5 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1^1$	$1,7 \pm 0,1^1$	$1,7 \pm 0,1^1$
АДФ/О	$1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1^1$	$1,9 \pm 0,1^2$	$1,9 \pm 0,1^2$

¹ Достоверные отличия от показателей нормы.

² От показателей при интоксикации парацетамолом ($p \leq 0,05$).

Таким образом, повреждение митохондрий печени парацетамолом вызывает стадию истощения адаптивной реакции системы энергопродукции и дефицит энергии.

Применение эссенциале для коррекции нарушений биоэнергетики печени, вызванных парацетамолом, восстанавливало сопряженность окислительного фосфорилирования до нормальных значений, не оказывая влияния на кинетические параметры дыхания (скорости дыхания во всех метаболических состояниях повышались лишь на 3–5%) (см. табл. 2).

При совместном введении эссенциале с ЯК значительно снижалось ингибирующее влияние парацетамола на скорости дыхания митохондрий печени в различных функциональных состояниях. При окислении эндогенных субстратов скорости дыхания митохондрий возрастали в среднем на 15% по сравнению со скоростями, определенными при интоксикации парацетамолом. Коэффициент СД увеличивался на 12%. В тесте с НАД-зависимым окислением скорости дыхания повышались на 10%, коэффициент СД увеличивался на 13%. При окислении экзогенного сукцината скорости

дыхания митохондрий возрастали на 15%, коэффициент СД увеличивался на 23%, коэффициент ДК — на 8%. Сопряженность окислительного фосфорилирования во всех метаболических состояниях восстанавливалась до нормы (см. табл. 2). При этом сохранение активности быстрого метаболического кластера митохондрий (преобладание ФАД-зависимого дыхания) свидетельствует о повышенном расходе энергии гепатоцитами, что вызвано восстановительными процессами в печени.

Выводы

1. Парацетамол в эксперименте повреждает митохондрии печени, вследствие этого они не могут восполнять дефицит энергии с опасностью развития печеночной недостаточности.
2. Коррекция экспериментального повреждения печени, вызванного парацетамолом, с помощью эссенциале нормализует сопряженность окислительного фосфорилирования, но не влияет на кинетические параметры дыхания.
3. Совместное введение эссенциале и ЯК при этой модели токсической гепатопатии приводит к

Коршунов Д.А. Влияние эссенциале и янтарной кислоты на биоэнергетику печени при интоксикации парацетамолом...

гиперактивации системы энергопродукции в митохондриях печени.

Литература

1. Гундерманн К.Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. № 2. С. 21–24.
2. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. 2002. № 1. С. 24–32.
3. Кондрашова М.Н. Хазанов В.А. Классификация лекарственных средств с учетом их действия на митохондриальные процессы // Регуляторы энергетического обмена: материалы симпозиума. Томск, 2003. С. 18–30.
4. Кондрашова М.Н. Структурно-кинетическая организация цикла трикарбоновых кислот при активном функционировании митохондрий. М.: Биофизика, 1989. 510 С.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 С.
6. Саратиков А.С., Буркова В.Н., Венгеровский А.И., Кураколова Е.А. Новые гепатопротективные и противовоспалительные препараты пелоидов. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 178 с.
7. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Регуляторы энергетического обмена: материалы симпозиума. Томск, 2002. С. 3–16.
8. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 С.
9. Bessems J.G., Vermeulen N.P. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches // Crit. Rev. Toxicol. 2001. V. 31. № 1. P. 55–138.
10. Dambach D.M., Durham S.K., Laskin J.D., Laskin D.L. Distinct roles of NF-kappaB p50 in the regulation of acetaminophen-induced inflammatory mediator production and hepatotoxicity // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2006. V. 211, № 2. P. 157–165.
11. Halliwell B., Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance // Am. J. Clin. Nutr. 1993. V. 57, № 4. P. 715–724.
12. Hoofnagle J.H. Drug-induced liver injury network // Hepatology. 2004. V. 40, № 3. P. 773–774.
13. Jaeschke H., Bajt M. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death // Toxicol. Sci. 2006. V. 89, № 1. P. 31–41.
14. Jaeschke H., Knight T., Bajt M. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity // Toxicol. Lett. 2003. V. 144, № 3. P. 279–288.

Поступила в редакцию 07.09.2009 г.

Утверждена к печати 17.09.2009 г.

Сведения об авторах

Д.А. Коршунов — аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Коршунов Дмитрий Афанасьевич, e-mail: atideva@sibmail.com